

GLICOZIDELE DIGITALICE ȘI DEREGLĂRILE RITMULUI CARDIAC LA PACIENȚII CU VALVULOPATII MITRALE

Aurel Dănilă, dr. h. în medicină, prof. univ.,
catedra Medicină internă nr. 5, USMF „Nicolae Testemițanu”

Scăderea incidenței reumatismului articular acut (RAA) și prevalența joasă a valvulopatiilor reumatismale în țările industrializate la sfârșitul secolului al XX-lea și începutul mileniului trei au determinat mai mulți medici-interniști să concluzioneze incorect că aceste afecțiuni nu mai reprezintă o problemă dificilă. Totuși, în regiunile subdezvoltate economic, în special pe subcontinentul indian, în America Centrală, Orientul Mijlociu și Europa de Est, din care facem parte și noi, RAA este o afecțiune destul de frecventă ce determină o problemă majoră de sănătate publică din aceste țări, populația cărora reprezintă aproximativ două treimi din populația lumii.

Administrarea tonicardiacelor digitalice (digoxină) în tratamentul insuficienței cardiace și a dereglărilor de ritm, prezintă o ecuație clinico-farmacokinetică actuală și primordială.

Scopul comunicării prezente este studiul profund al dereglărilor de ritm cardiac în valvulopatiile mitrale prin monitorizarea Holter/24 ore, și acțiunea antiaritmică sau aritmogenă în tratamentul de durată cu digoxină al insuficienței cardiace congestive (ICC) la acești pacienți.

Sindromul congestiv clasic este prezent în stadiile avansate de maladie, dar poate fi și absent, mai ales în stadiile precoce de insuficiență cardiacă. Printre manifestările clinice ale ICC se adaugă într-un procent ridicat și prezența tulburărilor supraventriculare, îndeosebi ventriculare de ritm cardiac, ultimele fiind responsabile de decesul multor pacienți cu ICC. Din acest punct de vedere studiul prezent este extrem de actual.

Material și metode. Am luat în studiu 55 de pacienți cu dereglări de ritm ventricular (27 de femei și 28 de bărbați) în vârstă de la 25 până la 75 de ani (vârsta medie $51,3 \pm 1,5$ ani), dintre care 33 au fost până la 59 de ani ($42,5 \pm 1,1$ ani), iar 22 de bolnavi – de la 60 până la 75 de ani ($62,4 \pm 1,0$ ani).

Valvulopatia mitrală asociată cu prevalența stenozei orificiului mitral s-a constatat la 25 de pacienți, iar la 30 – cu prevalența de insuficiență mitrală. ICC de stadiu I-II a fost sesizată la 28 de bolnavi, iar la 27 – de st. III-IV (NYHA).

Diagnosticul diferențial în valvulopatiile mitrale s-a efectuat în baza anamnesticalui reumatismal obligatoriu, a datelor obiective și a explorărilor instrumentale, dintre care ecocardiografia și radiosopia cordului cu esofagul baritat au fost obligatorii. De asemenea, în aprecierea prevalenței de stenoză sau insuficiență mitrală am luat în considerare și indicii hemodinamici (volumul bătae, minut, volumul sanguin, volumul telediastolic, fracția de ejeție și alți indici importanți).

Monitorizarea continuă Holter/24 ore și digitalizarea au fost efectuate după suspendarea medicamentelor pe parcursul a 5 zile, cu unele excepții, când pacienților cu ICC de stadiu III-IV li se administrau de urgență vasodilatatoare și analgezice moderate, rareori opioide și diuretice, fără ca să se constate o hipokaliemie (K^+ incipient în ser la pacienții, care sporadic au primit diuretice a fost de $4,46 \pm 0,1$ mmol/l după digitalizare $4,51 \pm 0,12$ mmol/l).

Monitorizarea Holter s-a efectuat cu monitoringul Medilog MR14 (firma “Oxford Medical System”, Marea Britanie). Ecocardiografia în modulul M și bidimensional, iar uneori și cu examenul Doppler s-a făcut la aparatul “Marc-600” (SUA), rezultatele fiind calculate prin formula Simson. Examinarea statistică a rezultatelor s-a efectuat prin metodele standard variaționale, iar înregistrarea extrasistoliilor ventriculare în medie pe oră au fost calculate inițial în numerar, apoi transformate prin formula $\log(N+1)$. Indicii de valori medii s-au estimat după criteriul t-Student și al analizei regresiv corelative.

Rezultate. Dereglările de ritm supraventriculare înregistrate prin electrocardiografia obișnuită au fost sesizate prin prezența fibrilației atriale la toți cei 55 de pacienți explorați. Cât privește înregistrarea extrasistoliilor ventriculare (E_sV) prin metoda Holter la bolnavii cu valvulopatii mitrale în funcție de vârstă și prevalența stenozei ($VM>S$) sau a insuficienței mitrale ($VM>I$) sunt prezentate în *tab. 1*.

S-a observat că diferența numărului de E_sV înregistrate după digitalizare pe fundalul aproape identic al concentrației în ser a digoxinei este nesemnificativă în funcție de vârsta pacienților, din care cauză noi am împărțit lotul bolnavilor explorați și în funcție de stadiul de insuficiență cardiacă și de tipul de asociere a valvulopatiei mitrale (*tab. 2*).

Analizând datele din tabel, constatăm că digitalizarea nu a redus și înmulțit semnificativ frecvența E_sV . S-a depistat însă un fenomen foarte important, prin care se argumentează veridic frecvența mai mare de E_sV la pacienții cu $VM>I$ și invers, în $VM>S$ extrasistoliile ventriculare sunt mult mai puține și de gradații mai mici conform clasificăției Lown. De asemenea, se estimează prezența mărită a numărului de E_sV la bolnavii cu ambele variante de valvulopatii mitrale, însă cu insuficiență cardiacă de stadiile III și IV ($p<0,01$). Probabil, că la incidența E_sV , în aceste cazuri, are o influență semnificativă și creșterea volumului telediastolic (VTD) sanguin, care se mărește proporțional cu stadiul de insuficiență cardiacă congestivă. Astfel, VTD la 16 pacienți cu $VM>I$ și ICC de st. I-II era de $177,2 \pm 10,8 \text{ cm}^3$, comparativ cu $125,6 \pm 5,7 \text{ cm}^3$, care s-a determinat la cei 12 bolnavi cu $VM>S$ cu același stadiu de ICC ($p<0,001$). În stadiile III și IV de ICC volumul telediastolic a fost, respectiv, de $209,1 \pm 8,5$ și $160,8 \pm 10,8 \text{ cm}^3$ ($p<0,01$).

O problemă importantă la acești bolnavi este aprecierea concentrației în ser a digoxinei (prin

Frecvența ExV în valvulopatiile mitrale asociate în funcție de prevalența stenozei sau insuficiența mitrală depistate prin monitorizare Holter/24 ore

Vârsta (ani)	Valvulopatie mitrală cu prevalența stenozei (VM>S)					Valvulopatie mitrală cu prevalența insuficienței (VM>I)				
	nr. pacienți	frecvența ExV/ oră	după digitalizare	diferența de ExV log (N+I)	digoxina în ser ng/ml	nr. pacienți	frecvența ExV/ oră	după digitalizare	diferența de ExV log (N+I)	digoxina în ser ng/ml
36-59	15 (8)	3,14±0,58	2,64±0,92	(-)0,027±0,06 p>0,1	1,4±0,12	18 (7)	pînă la digitalizare 33,0±10,8	102,7±33,6	(+)0,30±0,15 p>0,1	1,43±0,1
60-75	10 (5)	5,81±2,89	1,76±0,67	(-)0,19±0,09 p>0,1	1,2 ±0,22	12 (7)	43,7±20,6	55,3±25,9	(+)0,05±0,17 p>0,1	1,3(+)0,27

Notă: În paranteză – numărul pacienților cu ICC III-IV NYHA;

Diferența datelor în funcție de vârstă – nesemnificativă (p>0,1)

Frecvența ExV până și după digitalizare în funcție de stadiul de insuficiență cardiacă și tipul de asociere a valvulopatiilor mitrale (VM>S și VM>I), ECG monitorizare/24 ore (M ±m)

ICC (NYHA)	VM>S				VM>I				P ₁₋₂
	Nr. pacienți	frecvența ExV/oră	după digitalizare	diferența de ExV log (N+I)	digoxina în ser ng/ml	nr. pacienți	frecvența ExV/oră	diferența de ExV log (N+I)	digoxina în ser ng/ml
		până la digitalizare (1)	după digitalizare				până la digitalizare (2)	după digitalizare	
I-II	12	0,71±0,26 log (N+1) 0,19±0,05	0,82±0,45 log (N±1) 0,17±0,07	(-)0,22±0,035 p>0,1	1,3±0,15	16	9,58±3,0 log (N+1) 0,77±0,12*	33,0±13,9 log (N±1) 1,0±0,13 p>0,1	(+)0,23±0,16 p>0,1
III-IV	13	21,3±13,4* log (N+1) 0,81±0,18*	27,7±23,7* log (N+1) 0,74±0,17	(-)0,08±0,11 p>0,1	1,35±0,18	14	68,9±18,8* log (N±1) 1,49±0,18*	141,7±68,2* log (N±1) 1,74±0,16 p>0,1	(+)0,22±0,15 p>0,1
		<0,01			>0,1		<0,01		>0,1

Notă: * Veridicitatea ICC, stadiile I-II și III-IV ale numărului de ExV.

metode de radioimunofluorescență) ce apreciază nivelul plasmatic al glicozidelor, care adesea poate influența atât intoxicațiile, cât și frecvența extrasistoliilor ventriculare. Pentru clarificarea acestor confirmări am împărțit lotul de pacienți în trei grupe: 1) cu concentrația digoxinei în ser de la 0,4 până la 1,09 ng/ml; 2) de la 1,1 până la 1,79 ng/ml; 3) bolnavii cu concentrația digoxinei în ser mai mult de 1,8 ng/ml; ultimele concentrații adesea au o acțiune aritmogenă, mai ales la pacienții cu VM>I ($p<0,001$). Este necesar să subliniem că aceste ExV erau în majoritate de gradații înalte, care, probabil, uneori pot provoca moartea subită. Nu în ultimul rând, aceste date demonstrează că digoxina în concentrație de la 1 ng/ml până la 1,8 ng/ml la pacienții, care primesc dozele standard de întreținere (0,125 – 0,375mg zilnic), semnele de intoxicație glicozidică sunt absente, iar frecvența ventriculară în fibrilația atrială și flutterul atrial se reduc semnificativ ($p<0,01$). Această concentrație în ser are cea mai favorabilă acțiune inotrop pozitivă și nu prezintă o acțiune semnificativă în mărirea sau micșorarea numărului de ExV oră în monitorizarea pe parcursul a 24 ore. Iar în prezența semnelor de intoxicație, nivelurile serice ale glicozidelor sunt adesea mai mari de 2 ng/ml.

Pentru studierea individuală a rezultatelor obținute prin monitorizarea Holter/24 ore cu scopul de a confirma sau infirma acțiunea antiritmică a digoxinei, s-au selectat 21 de pacienți cu valvulopatii mitrale, la care s-au înregistrat mai mult de 10 ExV/oră (tab. 3).

Tabelul 3

Acțiunea antiaritmică și aritmogenă a digoxinei în corelație cu concentrația drogului în ser detectate prin monitorizarea Holter/24 ore ($M\pm n$)

<i>Indicii explorați</i>	<i>Acțiunea antiaritmică</i>	<i>Acțiune inotrop pozitivă (lot de control)</i>	<i>Acțiune aritmogenă</i>
Digoxina în ser (ng/ml)	0,9±0,17* n=9	1,33±0,07 n=36	1,87±0,22* n=10
Volumul telediastolic (cm ³)	167,7±6,7 cm ³	153,3±6,3 cm ³	202,0±10,9* cm ³
Diferența ExV/oră în log (N+1)	(-) 0,74±0,12*	0,032±0,042	(+) 0,952±0,13*
Media gradațiilor de ExV (cl. Holter)	3,63±0,6	2,46±0,31	4,7±0,15*

Notă: * - $p<0,001$; n- numărul pacienților explorați

Acțiunea veridică antiaritmică a digoxinei se consideră micșorarea cu 50 la sută a ExV după tratament. Asemenea efect s-a obținut la 9 bolnavi, concentrația digoxinei în ser a cărora a fost de la 0,59 până la 0,96 ng/ml (în medie 0,9±0,17 ng/ml). Micșorarea numărului de extrasistolii în procente a fost de 76,8±4,47, cu devieri de la 54,3 până la 91,1 la sută. Concentrația digoxinei și volumul telediastolic la acești bolnavi au fost semnificativ mai mici decât la pacienții, la care acțiunea antiaritmică a drogului lipsea ($P<0,05$). Majoritatea bolnavilor au fost cu VM>S, iar la 7 din 9 s-a constatat și o ICC de stadiile III-IV, care, după cum am menționat, contribuie la înregistrarea mărită de ExV. Acest fenomen demonstrează că funcționalitatea ventricolului stâng la bolnavii cu stenoză mitrală este satisfăcătoare chiar și la pacienții cu stadiu avansat de insuficiență cardiacă congestivă.

Acțiunea aritmogenă semnificativă s-a constatat la 10 pacienți cu valvulopatii mitrale: 3 din ei aveau ICC de stadiile I-II, iar 7 – de st. III-IV.

Acțiunea aritmogenă, conform criteriilor V.Velebit și colab. (12), se consideră când mărirea frecvenței EsV este mai mare de 4 ori. Astfel, înregistrarea EsV de gradații înalte peste această limită s-a sesizat în medie de 4,7±0,15 ($p<0,001$). Concentrația digoxinei în ser la acești pacienți a deviat între 1,25 și 2,25 ng/ml (1,87±0,22 ng/ml), iar volumul telediastolic, respectiv, între 165 și 255 cm³ (202,0±10,9 cm³). Se apreciază că la 8 dintre 10 bolnavi s-a constatat diagnosticul VM>I. Toți pacienții nu aveau simptome de intoxicație glicozidică, iar concentrația K⁺ în ser a fost în limitele admisibile, astfel acțiunea aritmogenă se explică numai datorită drogului administrat.

Așadar, pacienții cu valvulopatii mitrale asociate cu ICC de stadiile III-IV și concentrația digo-

xinei în ser mai mare de 1,8 ng/ml, cu volumul telediastolic mai mare de 170 cm³, se pot agrava prin apariția și mărirea frecvenței aritmiilor ventriculare de gradații înalte.

La finele acestei comunicări este necesar să punem în discuție și intoxicația digitalică, care este tot atât de actuală ca vechimea administrării acestor droguri.

N. Muharlemov și V. Mareev, analizând factorii de risc ai intoxicațiilor cu digoxină, evidențiază în prim – plan vârsta înaintată a pacienților, apoi în descreștere insuficiența cardiacă refractară, inflamațiile miocardice, hipoxia, insuficiența renală. Aici, în continuare, ne vom opri la rolul greutății ponderale (atât obezitatea, cât și micșorarea ponderală), care este decisivă în apariția intoxicațiilor glicozidice.

Noi am efectuat digitalizarea intravenoasă și perorală sub controlul concentrației digoxinei în ser la 165 de pacienți, dintre care 110 aveau prevalența insuficienței mitrale: 152 de bolnavi au fost cu fibrilație atrială și numai 13 cu ritm sinus. Pacienții cu clirensul creatininei mai mic de 50 ml/minut sau cu dezichilibrul K⁺ și Na⁺, care primeau antagoniștii aldosteronului ori alte medicamente ce măresc concentrația digoxinei în ser, au fost excluse din lotul de cercetare.

Este arhicunoscut că concentrația digoxinei în mușchii schiletați este de 10-20 de ori mai mare decât în serul sanguin, iar în mușchiul miocardic această concentrație este chiar de 50 de ori mai mare. Dat fiind faptul că masa musculară se micșorează cu vârsta la pacienții obezi și bătrâni, riscul intoxicației la aceștia este mult mai mare.

Cum s-a constatat din examinarea a 165 de pacienți cu valvulopatii mitrale, 33,3 la sută au fost subponderali, iar 26,1 la sută – supraponderali. Restul bolnavilor au fost cu ponderabilitatea normală.

Intoxicația digitalică s-a apreciat la 47 de pacienți (28,5%), dintre care jumătate au fost subponderali, iar 17 cu supraponderali (*tab.4*). Numai 7 bolnavi cu greutatea normală au avut simptome de intoxicație glicozidică.

Tabelul 4

Distribuția pacienților cu intoxicație digitalică în funcție de vârstă, stadiul de ICC și greutatea ponderală

<i>Vârsta (ani)</i>	<i>Stadiul ICC (NYHA)</i>	<i>Ponderabilitatea pacienților cu intoxicație digitalică (kg)</i>			<i>N pacienți</i>
		<i>86,5±1,96 kg (mărită)</i>	<i>72,0±0,55 kg (normală)</i>	<i>58,4±0,96 kg (micșorată)</i>	
36 – 59	I-II	3	1	9	13
60 – 75	III-IV	6	1	6	13
	I-II	3	2	1	6
	III-IV	5	3	7	15
		17 (36,2%)	7(14,9%)	23(48,9%)	47 (100%)

Concentrația digoxinei în serul pacienților maturi cu intoxicație și cu masa corporală joasă a fost în medie 2,16±0,15ng/ml, iar la bolnavii obezi – 1,4±0,08 ng/ml (p<0,001). Semnificative au fost și datele în lotul bolnavilor maturi cu ICC de stadiile III și IV. Concentrația digoxinei în ser la pacienții subponderali a fost 2,6±0,16 ng/ml, iar la cei cu obezi – 1,68±0,13 (p<0,001). Această legitate s-a păstrat și în tratamentul mai îndelungat de susținere cu digoxină. Astfel, concentrația digoxinei în serul pacienților cu subponderali și ICC de stadiile I-II a fost 1,32±0,08 ng/ml, iar la cei cu ICC de st. III-IV – 1,66±0,15. La bolnavii maturi supraponderali și aceeași insuficiență cardiacă cronică a fost corespunzător, 1,08±0,07 și 1,22±0,1 ng/ml (p<0,05). Este foarte important de reliefat că doza concentrației digoxinei în ser la pacienții subponderali și supraponderali, cu intoxicație digitalică, a fost mai mare de 2,0 ng/ml.

Cât privește saturabilitatea (digitalizarea) bolnavilor cu digoxină în funcție de vârstă, pondere și stadiul de ICC, s-a constatat că doza de saturație la pacienții tineri și maturi cu ICC de st. III și IV a fost 0,87±0,09 mg/24 ore, iar la cei bătrâni cu același stadiu de ICC a fost de 0,51±0,04 mg/24 ore

($p < 0,001$). Cu o așa diferență semnificativă a dozelor de digoxină primită, concentrația drogului în ser la pacienții bătrâni era de $1,67 \pm 0,1$ ng/ml, iar la cei maturi – $1,68 \pm 0,13$ ng/ml, aproape identică. Este de menționat că asemenea legitimitate s-a stabilit și în tratamentul de susținere, adică excreția drogului la vârstnici este veriic mai mică decât la cei tineri, din ce cauză recomandăm ca dozele de susținere la acești pacienți să fie mai mici, adică între 0,125 și 0,375 mg/24 ore. Concentrația în ser a digoxinei în doză de 0,25 mg/24 ore la tratamentul de susținere în lotul celor vârstnici cu ICC st. I-II și ponderea joasă a fost în medie $0,97 \pm 0,07$ ng/ml, iar la cei cu ICC st. III-IV – $1,09 \pm 0,07$ ng/ml, adică se menține o concentrație eficientă și departe de o intoxicație digitalică. În lotul celor tineri și maturi, tratamentul cu doza de susținere a digoxinei de 0,375 mg/24 ore, corespunzător cu aceleași stadii de ICC și ponderea mică, concentrația drogului în ser a fost de $1,32 \pm 0,08$ și $1,66 \pm 0,15$ ng/ml, adică s-au menținut efecte inotrop pozitive cu reducerea frecvenței ventriculare și alte schimbări pozitive clinice la pacienții cu valvulopatii mitrale. Cât privește loturile cu ponderea corporală joasă, aici concentrația digoxinei, comparativ cu loturile normale sau cu ponderea mărită, a fost semnificativ mai mare, din care cauză jumătate din bolnavii cu intoxicații glicozidice au fost din lotul cu ponderea evident micșorată până la cașexie.

La finele acestor comunicări vă demonstrăm curbele concentrației zilnice a pacientului “L” de 46 ani, cu ponderea numai de 55 kg și a pacientului “D” de 40 ani, însă cu ponderea de 91 kg, ultimul primind doza zilnică de saturație 0,625 mg, adică mai mare, decât a celui cu ponderea mică. În finalul saturabilității exprimate prin 2 curbe pe parcursul a 6 zile, se demonstrează concentrația digoxinei în ser de 4,7 ng/ml la un pacient cu ponderea numai de 55 kg, comparativ cu alt pacient de 91 kg, la care doza de saturație a fost chiar mai mare, iar concentrația drogului în ser la a șasea zi era aproape de 3 ori mai mică – 1,8 ng/ml.

Alt proces enigmatic în digitalizarea bolnavilor îl joacă vârsta pacientului supus saturației cu digoxină. Prin curbele acumulării zilnice a digoxinului în ser la pacienta “M” de 60 ani (75kg), care a început saturația cu digoxină în doză de 0,375 mg, iar din a 3-a zi, din cauza unei anorexii și greței ușoare s-a trecut la doza de 0,25 mg, ca la a 6-a zi să se depisteze concentrația drogului în ser de 2,8 ng/ml, concentrație ce poate devia într-o intoxicație glicozidică. Deoarece un pacient de o asemenea vârstă nu trebuie să primească doza maximă tolerată pentru a obține un efect benefic, am recurs la doza de susținere numai de 0,125 mg/24 ore, care ulterior în timp păstra concentrația drogului în ser între 0,56 și 0,88 ng/ml cu un efect inotrop pozitiv.

Curba digitalizării pacientului “T” de 49 de ani (77kg), care a primit digoxină în doză de 0,75 mg/24 ore, la a 6-a zi concentrația drogului în ser a fost de 1,9 ng/ml, concentrație care n-a avut deloc semne de toxicitate și ne-a permis ca doza de susținere s-o menținem timp îndelungat între 0,25 și 0,375 mg/24 ore, de asemenea, cu efect inotrop pozitiv. Așadar, diferența numai de 11 ani demonstrează cât de problematică este ecuația digitalizării în funcție de vârsta pacientului.

Discuții. Intoxicația digitalică și dereglările de ritm ventricular în valvulopatiile mitrale, asociate cu prevalența stenozei sau a insuficienței mitrale și în funcție de concentrația digoxinei în ser, vârsta pacientului, ponderea corporală micșorată și stadiul insuficienței cardiace congective, sunt încă puțin studiate în literatura medicală mondială. Rezultatele obținute de noi argumentează nu numai acțiunea aritmogenă, ci și antiaritmică a digoxinului și coincide cu datele altor autori, care au monitorizat pacienți cu ExV însă fără patologii cu schimbări organice din partea cordului (4,9,12).

Blimberg I et. al. au monitorizat bolnavi cu dereglări funcționale și ExV în decursul a 10 ore, obținând prin administrarea glicozizilor cardiaci micșorarea ExV cu 90%, iar Lown B. et al. (8) au obținut limitarea ExV de gradații înalte numai cu 50 la sută la 46% din pacienții monitorizați.

Muharlemov N. et. al., monitorizând bolnavii cu cardiomiopatii, cardiopatie ischemică, valvulopatii mitrale și aortale asociate timp îndelungat (72 ore), au demonstrat că frecvența ExV depinde mai puțin de etiologia bolii și mai mult de stadiul de insuficiență cardiacă.

Rezultatele obținute de noi demonstrează că frecvența ExV depinde direct proporțional de tipul de asociere a valvulopatiilor mitrale. Așa, de exemplu, în VM>I semnificativ mai frecvent se înregistrează ExV de gradații maligne, comparative cu VM>S, la care ExV sunt mai puține și de gradații preponderent ușoare. Această constatare se explică, în majoritate, prin starea funcțională a ventricolului stâng în VM>I și dereglările hemodinamice, care au loc în această valvulopatie. De asemenea,

o importanță considerabilă o are gradul de insuficiență cardiacă: cu cât ICC este mai avansată, cu atât și frecvența ExV este mai mare, iar dereglările de ritm ventricular sunt preponderent de gradații înalte și maligne. Din cele expuse am observat că și digitalizarea pacienților cu valvulopatii mitrale are legătura sa și depinde, în mare măsură, de tipul de asociere mitrală, de stadiul de insuficiență cardiacă și de concentrația digoxinei în ser. Astfel, la pacienții cu VM>S și insuficiență cardiacă de st. I-II cu concentrația digoxinei în ser sub 1,1 ng/ml, digitalizarea are efect antiaritmie în 42,9 la sută. Iar la bolnavii cu VM>I și cu ICC, mai mult în stadiile avansate, digitalizarea decurge cu acțiune aritmogenă la 47,6% din cazuri, accentuându-se că nivelurile serice ale drogului nu erau de acțiune toxică, iar K⁺ plasmatic fiind în limitele normalului. Astfel, mărirea numărului de ExV după digitalizare mai mult de 4 ori nu a fost cauza intoxicației glicozidice sau hipokaliemia și hiperaldosteronismul secundar, ci acțiunea aritmogenă a drogului. Această acțiune aritmogenă a digoxinei a fost mai frecvent întâlnită la pacienții cu VM>I și stadii avansate de ICC. De asemenea, la mărirea numărului de ExV și intoxicații digitale au contribuit: scăderea ponderală până la cașexie, vârsta înaintată, nivelurile serice crescute ale digoxinei mai sus de 1,8-2,0 ng/ml, care deseori au coincis cu o reducere a toleranței pacienților la digitală și apariția unor semne de intoxicații minore.

O serie de legități, stabilite de noi la pacienții explorați, au fost sesizate și de alți savanți (2,4,6,7,8,10), care au constatat acțiunea antiaritmie a digoxinei la o serie de pacienți cu alte afecțiuni. De exemplu, acțiunea antiaritmie la pacienții practic sănătoși cu ExV, fără simptome de ICC, dar cu disfuncții funcționale miocardice.

Astfel, după mai mult de 200 de ani de aplicare a digitalei în tratamentul cardiovascular, studiul tonicardiac farmacochinetic, acțiunea antiaritmie și aritmogenă, supradozajul, interacțiunile medicamentoase ale glicozizilor cardiaci sunt actuale și în prezent.

Concluzii

1. Frecvența ExV înregistrate prin monitorizare / 24 ore corelează cu tipul de asociere al valvulopatiilor mitrale: în VM>I mai frecvent se înregistrează ExV atât de gradații minore, cât și de gradații înalte, comparativ cu VM>S, în care ExV sunt numeric mai puține și în majoritate de gradații ușoare.

2. Digitalizarea pacienților cu VM>S și concentrația digoxinei în ser sub 1,1 ng/ml are un efect antiaritmie în 42,9 la sută datorită păstrării funcționalității ventricolului stâng drept rezultat al menținerii constante a volumului telediastolic în limitele normalului.

3. Digitalizarea pacienților cu VM>I și concentrația digoxinei în plasmă mai mare de 1,8-2,0 ng/ml are un efect aritmogen în 47,6 la sută datorită epuizării funcționale a ventricolului stâng printr-un volum telediastolic mărit, fără ca să se observe intoxicații digitale sau o hipokaliemie cu hiperaldosteronism secundar.

4. Toleranța pacienților la digitală, cel mai frecvent factor precipitant al intoxicației digitale, se întâlnește mai frecvent la pacienții cu valvulopatii mitrale asociate cu scăderea ponderală la o vârstă mai mare de 60 ani cu nivelurile serice ale digoxinei peste 2,0 ng/ml.

Bibliografie selectivă

1. Б.У.Вотчал, *Сердечные гликозиды*, М., 1973.
2. Н.А.Мазур, Е.М.Смирнова, А.В.Сумароков и др., Бюл, *Всесоюзной кардиолог. науч. центра*, №1, 1978, p. 47-53.
3. Н.М.Мухарлямов, В.Ю.Мареев, *Лечение хронической сердечной недостаточности*, М., 1985.
4. I.M.Blumberg, I.G.Hayees, M.Stevens et al., *Circulation*, vol. 37, 1973, Suppl.IV.-p.18.
5. Gradman A.H., Cunningham M., Harlison M.A. et al., *Amer. J., Cardiol.*, vol. 51, 1983, p. 765-769.
6. T. K.Harrison, *Principiile medicinei interne*, vol. I, ediția II, p. 1410-1461, București, 2001.
7. Michelson E.L., Morouroth G., *Circulation*, vol. 61, 1980, p. 690-695.

8. Lown B., Grayboys T.B., Podrid P. et al., *New. Engl., I. Med.*, vol. 276, 1977, p.301-306.
9. Podrig P., Lown B., Zieliuka I., *Amer. Heart I.*, vol. 107, 1984, p. 882-887.
10. Ramsdale N., Arumugan S.S., Singh I. et al., *Europ. Heart I.*, vol.8, 1987, p.164-170.
11. Rozen M. P., Wit A.L., Hoffman M.A. et al., *Amer. I. Cardiol.*, vol. 51, 1983, p. 765-769.
12. Velebit V., Podrid P., Lown B. et al., *Circulation*, vol. 65, 1982, p. 886-894.

Rezumat

Analizând 1004 fișe medicale și 426 de necropsii ale pacienților cu valvulopatii reumatismale, s-a constatat că în 61,7% a fost afectat numai aparatul valvular mitral, în 9,4% – c aortal, 22,4% – mitral-aortal, 3,6% – mitral-tricuspidian și în 2,9% – mitral-aortal-tricuspidian. Dat fiind faptul că valvulopatiile mitrale asociate luate împreună (VM>I și VM>S) au fost cel mai frecvent întâlnite, în prezenta comunicare am analizat minuțios intoxicația digitalică și dereglările de ritm ventricular în funcție de concentrația digoxinei în ser, de vârsta pacienților, de ponderea corporală și stadiul insuficienței cardiace la acești bolnavi.

Summary

The study of 1004 cases with mitral valvular heart disease and analysis of 426 data of necropsy was performed. The retrospective results showed that in 61,7% the pure mitral valvular rheumatic heart disease was affected, in 22,4% - the damage of mitral and aortic valves, in 3,6% - mitral and tricuspid valves, in 2,9% - mitral-aortic-tricuspid valves. Because the prevalence of associated mitral valvular heart diseases (MV>MI and MV>MS) was obvious, a thorough analysis of digitalis toxicity and ventricular rhythm disturbances in dependence of digitalis blood concentration, patients aging, body weight, the stage of heart insufficiency was effected.

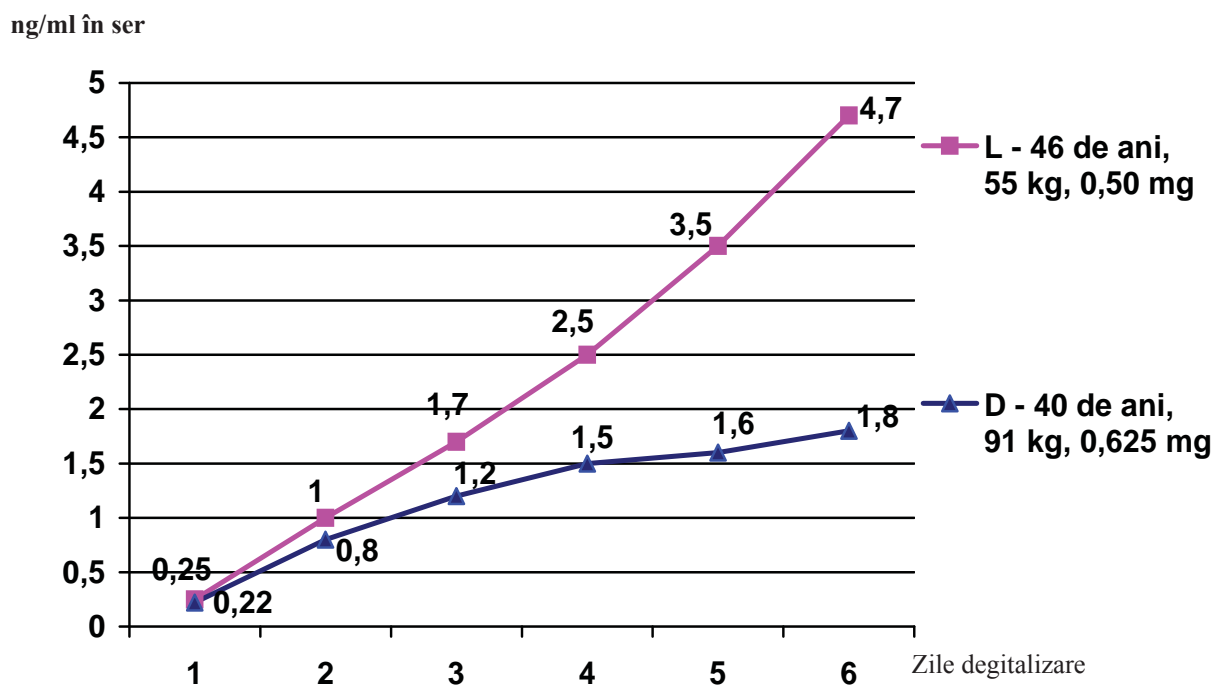


Fig. 1. Concentrația digoxinei în ser în funcție de ponderea pacienților

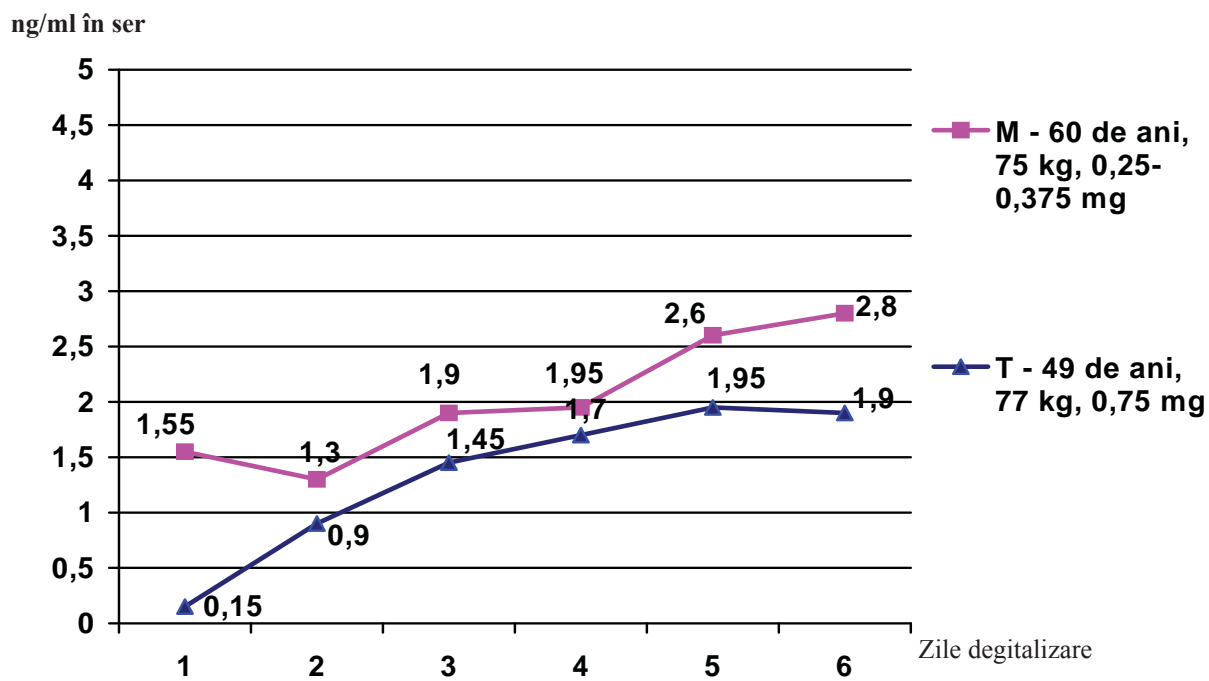


Fig. 2. Concentrația zilnică a digoxinei în ser în funcție de vârsta pacienților